

1月23日 / Jan 23 (14:35-16:10)

・勝木 元也 (東京大学医科学研究所)

遺伝子変換マウスによる記憶・学習・情動の解析

Rasタンパク質は、細胞の増殖や分化を制御するシグナル伝達分子として知られている。また、ヒトや動物のがんから点突然変異を持つ活性型が検出され、がん遺伝子として最もよく知られたものである。この遺伝子の発現を *in situ hybridization* 法で調べてみると、筋肉などの全身の組織で発現が認められるが、意外にも、増殖や分化を終わった脳の神経細胞で最も高い発現が認められた。そこで、H-Ras欠損マウスを作り、その機能について解析した。試みに、海馬でのLTPを測定したところ、野性型より大きなLTPが検出された。また、NMDA受容体のうち、NR2AおよびNR2Bのリン酸化が亢進しており、カルシウムチャネルの増強が認められた。このことは、H-Rasタンパク質が、NMDA受容体のリン酸化を調節することによってLTPの調節を行っている可能性を示唆している。NR2Bサブユニットが果たすRasを介するシグナル伝達の役割と、カルシウムの細胞内流入が引き起こす細胞死との意味について明らかにした。

Motoya Katsuki (The Institute of Medical Science, The Univ. of Tokyo)

An approach to the studies of learning, memory and behavior by mutant mice.

Ras protein plays a critical roles in cell proliferation and differentiation as a signal transducing protein. Furthermore, the ras gene is also known as an oncogene, the activated types of which were widely detected in human and animal tumors. The expression profiles of the ras gene observed by *in situ hybridization* showed that this gene is expressed abundantly in neuronal cells of the CNS which have been already terminally differentiated. We generated the H-ras knockout mice to study the physiological function of the Ras protein. In mutant mice, tyrosine phosphorylation of the NR2A and NR2B subunits of the NMDA receptors is increased, and, correspondingly, NMDA synaptic responses are selectively enhanced. In addition, long-term potentiation is markedly enhanced in the mutant mice, most likely because of a selective enhancement of NMDA synaptic responses. Therefore, the regulation of activity dependent synaptic plasticity in the adult animals by downregulation of the phosphorylation of the NMDA receptor may be another major and pivotal role for the H-Ras protein. Further, we found that the ERK (MAP kinase) is activated through NR2B to Ras-MAPK pathway by an application of NMDA into the primary culture of the hippocampus neuronal cells. We also revealed the roles of NR2B that make a balance between death and surviving signals.